

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

No

624

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges A. VERROUST

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 16 Mai 1914, à Paris (Seine)

**LA SULFAMIDOTHÉRAPIE
PAR VOIE RECTALE
EN MÉDECINE INFANTILE
ET EN OBSTÉTRIQUE**

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges A. VERROUST

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 16 Mai 1914, à Paris (Seine)

**LA SULFAMIDOTHÉRAPIE
PAR VOIE RECTALE
EN MÉDECINE INFANTILE
ET EN OBSTÉTRIQUE**

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLÉ	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

*Bien faible témoignage de piété
filiale en reconnaissance des sacri-
fices librement consentis.*

A MON FRÈRE

En gage de profonde affection.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL

Professeur de clinique obstétricale à la Faculté
Accoucheur des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage de notre respectueuse gra-
titude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER

Officier de la Légion d'Honneur
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a inspiré ce travail et pro-
digué son enseignement.
Témoignage de ma respectueuse
gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR
PIERRE VALLERY-RADOT

Chevalier de la Légion d'Honneur
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de clinique de la Faculté
Assistant de Consultation à l'Hôpital Trousseau

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
vive reconnaissance pour l'aide pré-
cieuse qu'il m'a prêtée.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LABBÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUVOIR

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

External

MONSIEUR LE DOCTEUR E. RIST

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUGET

MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GIRODE

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI DETRIEUX

Avec notre très grande reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner et son aide amicale qui nous fut souvent précieuse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BERSON

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Qu'il trouve ici l'assurance de notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné et les marques de confiance qu'il a bien voulu nous témoigner.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD CLIQUET

Ancien interne de l'Hôpital départemental de la Seine

Dès le début de nos études médicales, il nous offrit son amitié. Elle nous fut précieuse. Qu'il soit assuré de notre affection.

INTRODUCTION

Longtemps impuissante contre les affections microbiennes, la chimiothérapie vient de prouver sa remarquable efficacité dans un certain nombre d'états infectieux considérés autrefois comme désespérés.

La découverte, en 1909, de composés azoïques sulfamidés par HORLEIN, DRESSEL et KOTHE, puis les travaux de KLARER et MIETSCH sur les septicémies streptococciques de la souris provoquèrent d'autres recherches dans différents pays. DOMAGK, en Allemagne, FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET en France, confirmèrent avec éclat les propriétés anti-streptococciques des dérivés azoïques sulfamidés. FOURNEAU pensa alors que la fonction azoïque n'était pas nécessaire à l'activité anti-streptococcique du corps étudié par DOMAGK. Après différentes recherches, il en arriva à cette conclusion que le vecteur de l'activité était le *paramino-phényl-sulfamide*.

Depuis l'emploi des sulfamides en thérapeutique, de nombreux accidents ont été publiés. Les doses fortes utilisées surtout à l'étranger contre des infections streptococciques ou pneumococciques sévères ont fait apparaître des accidents sérieux.

Nous verrons ce que l'on peut attendre de cette thérapeutique en pathologie infantile :

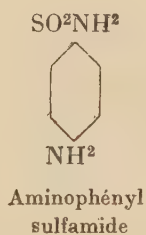
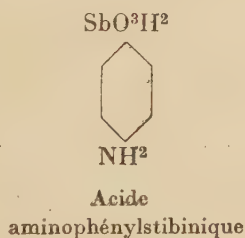
— que les sulfamides introduits dans l'organisme par voie rectale sont assimilés comme par voie buccale ;

— qu'il est possible ainsi de supprimer la plupart des phénomènes d'intolérance.

GÉNÉRALITÉS

Nature chimique du corps étudié

L'aminophénylsulfamide est un corps très simple qui s'apparente d'une façon curieuse à deux substances ayant servi de base aux principaux remèdes contre les maladies à protozoaires : l'acide anilar-sinique, ou Trypoxyl, ou Atoxyl, et l'acide amino-phényl-stibinique :



Le *p*-amino-phényl-sulfamide, ou, par abréviation, sulfamide, a été obtenu, dans le Laboratoire de M. FOURNEAU, à l'Institut Pasteur, par dédoublement des produits plus complexes : sulfamido-chrysoïdine, carboxy-sulfamido-chrysoïdine, dont les formules chimiques sont assez voisines. Le sulfamide

serait la seule partie active et c'est par libération dans l'organisme de sulfamide, que les corps précités ont une action anti-streptococcique. En donnant le sulfamide, on évite un travail inutile aux organismes malades. Et d'ailleurs, tandis que les sulfamido-chrysoïdines sont actifs *in vivo*, mais inactifs *in vitro*, le *p*-amino-phényl-sulfamide est actif tout à la fois *in vivo* et *in vitro*.

Une des méthodes pour préparer l'aminophényl-sulfamide consiste à faire agir la chlorhydrine sulfurique sur l'acétanilide, réaction qui donne le chlorure de *p*-acétylaminophényl-sulfonyle que l'on transforme en *p*-acétylaminophénylsulfamide au moyen d'ammoniaque. Une désacétylation, par ébullition avec de l'acide chlorhydrique, conduit au chlorhydrate de *p*-aminophénylsulfamide. La base, libérée par neutralisation avec de la soude, est un corps blanc bien cristallisé, soluble dans 124 parties d'eau froide, soluble dans les acides en donnant des solutions fortement acides, et dans les alcalis en donnant des solutions fortement alcalines.

Pharmacologie

Au laboratoire, ce produit se montre peu toxique. Selon M. FOURNEAU et ses collaborateurs, selon HALPERN et MAYER, la toxicité se résume ainsi :

0,05 /20 grammes chez la souris.

2 grammes /kilog chez le cobaye et le lapin.

1 gramme /kilog chez le chien.

L'étude expérimentale de l'absorption-élimination présente un certain intérêt pour fixer la posologie humaine.

D'après les travaux de MARSHALL, EMERSON et CUTTING sur le *p*-amino-phényl-sulfamide, ce corps passe très rapidement dans le sang et s'élimine en majeure partie (80 %) par les urines, soit inchangé, soit sous forme de conjugué (para-acétylaminophényl-sulfamide).

Après une prise unique, la majeure partie du produit est éliminée en 24 heures. Donné à doses rapprochées, le taux dans le sang augmente et l'élimination persiste pendant plusieurs jours. Ceci amène à penser qu'il vaut mieux donner une dose forte dès le début et entretenir ensuite le taux de concentration par des doses modérées.

Le taux de concentration favorable dans le sang contre l'infection streptococcique serait de 1/10.000^e d'après LONG et BLISS.

Répartition du sulfamide dans l'organisme. Élimination. Dosage

Le sulfamide est réparti presque uniformément dans tous les tissus, excepté les os et les graisses qui en contiennent une quantité plus faible. La concentration sanguine atteint son maximum dans les trois à quatre heures qui suivent l'absorption par voie buccale : elle est, par exemple, chez le chien, de 10 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang après

une dose de 0 gr. 10 par kilogramme. Cette concentration diminue ensuite progressivement jusqu'à la 24^e heure. La concentration dans le plasma est très gèrement supérieure à celle du sang total. La courbe de la teneur en sulfamide du liquide céphalo-rachidien est parallèle à la courbe dans le sang, la quantité étant environ les trois quarts de celle retrouvée dans le sang.

A part de petites quantités excrétées par la salive et la sueur, le sulfamide est principalement éliminé par les urines, en partie sous forme de dérivé aminé, en partie à l'état de dérivé acétylé, réaction réalisée par l'organisme.

C'est à MARSHALL, en Amérique, que l'on doit la méthode de dosage la plus communément employée. Elle repose sur la diazotation de l'amine du *p*-aminophénysulfamide, suivie de la condensation en milieu acide avec la diméthyl- α -naphtylamine ; on obtient ainsi une solution colorée intense dont on compare l'intensité avec des solutions d'un titre connu.

Mode d'action de sulfamides

Quant au mécanisme d'action du paraminophénysulfamide, de nombreuses hypothèses peuvent être faites, demandant de longues et patientes recherches. Ce qui paraît certain, c'est que ces corps agissent par voie sanguine.

Le *p*-aminophénysulfamide a été trouvé actif *in vivo* sur le streptocoque B hémolytique (COLEBROOK-

LONG), le pneumocoque (ROSENTHAL-NITTI), le neisseriæ (LONG), le méningocoque (BRANHAM), le melitensis (NITTI).

Les concentrations en sulfamide nécessaires pour que se manifeste l'action bactériostatique de ce produit sont relativement faibles, de l'ordre de grandeur de celles que l'on peut retrouver et doser dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des animaux et des malades traités.

Il résulte des travaux des différents auteurs que l'action thérapeutique de l'aminophénylsulfamide sur le streptocoque est une action directe en ce sens :

1^o Qu'elle est exercée par l'aminophénylsulfamide lui-même, non transformé, et non pas sur un produit de transformation de sa molécule, résultat d'une oxydation (MAYER) ou « d'une transformation subie dans les tissus sous-cutanés, l'intestin ou les divers organes » en un principe actif X véritablement agissant (LEVADITI).

2^o Qu'elle s'exerce sur le streptocoque ou sur l'agent pathogène lui-même qu'elle peut tuer (action bactéricide), ou dont elle est susceptible de diminuer la vitalité (action bactériostatique). L'effet immédiat de ce ralentissement de la vitesse de croissance et de cette augmentation de susceptibilité aux agents externes est alors de rendre les germes plus facilement phagocytables. Il ne paraît qu'en aucun cas le sulfamide agisse sur les leucocytes eux-mêmes; que ce soit pour augmenter leur nombre ou exalter leur pouvoir phagocytaire (BIGLER).

La splénectomie ne modifie pas d'ailleurs le pouvoir thérapeutique du produit (Gross).

Les streptocoques altérés inhibés dans leur croissance et intoxiqués à divers degrés par l'action directe du sulfamide n'offrent plus aux facteurs extérieurs qu'une résistance amoindrie ; c'est à ce moment qu'interviennent, dans la lutte entre l'infection et l'organisme, les facteurs naturels de défense et, en particulier, la phagocytose. L'on rejoint alors ici les observations que DOMACK, au début de la chimiothérapie antibactérienne, avait faites sur le rôle des leucocytes.

OSGOOD a émis l'hypothèse que l'aminophénylsulfamide agirait en neutralisant l'exotoxine streptococcique, montrant à l'appui de sa thèse que les leucocytes restaient inchangés dans les cultures de streptocoques en présence de sulfamides alors qu'ils étaient totalement détruits dans les cultures formolées.

Il semble donc possible de conclure que l'aminophénylsulfamide exerce directement et sans transformation préalable une action toxique sur les germes microbiens qui se trouvent alors particulièrement vulnérables et sont secondairement détruits et éliminés par les processus normaux de défense de l'organisme.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Incidents immédiats ou précoces

Ils sont nombreux, multifformes, de gravité variable, et il est très utile de les bien connaître, puisque leur apparition nécessite dans certains cas l'arrêt de la thérapeutique, et parce qu'ils doivent, de toute façon, retenir l'attention du clinicien.

Presque toujours ils ont pour cause des *phénomènes d'intolérance*, plus rarement de biotropisme. Ils apparaissent plus particulièrement lorsque les doses quotidiennes sont supérieures de 3 ou 4 grammes. Ils se produisent, en général, de 3 à 12 jours, quelquefois quelques heures seulement, après l'institution du traitement.

a) INCIDENTS IMMÉDIATS. — Les plus intéressants sont peut-être ceux qui surviennent dès l'ingestion des premiers comprimés, et les plus importants semblent ceux-ci :

1° *Œdème de la face avec érythème* (PALAZZOLI, LÖHE et ses collaborateurs) ;

2° *Diarrhée* (PALAZZOLI) ;

3^o *Céphalées* (PALAZZOLI). — Elle peut être occipitale ou frontale (GATÉ, LÖHE) ;

4^o *Malaise avec asthénie* (PALAZZOLI, GATÉ, DEES) ;

5^o *Somnolence* (GATÉ). *Prostration* (COLEBROOK) ;

6^o *Vertiges et étourdissements* (GATÉ) ;

7^o *Amaigrissement brusque* (PALAZZOLI et M. DE LAUNAY) ;

8^o *Anorexie avec nausées et vomissements* (PALAZZOLI, B.-A. PETERS et R.-V. HAVARD) ; P.-H. LONG et E.-A. BLISS, en rapportent un cas qui survint 6 heures après l'ingestion du premier comprimé : vomissements bilieux ou muqueux répétés ;

9^o *Rétention urinaire puis albuminurie* (un cas de M.-A. FOULIS et J.-B. BARR) ;

10^o *Irritation des muqueuses des voies urinaires* (L. COLEBROOK et M. KENNY) ;

11^o P.-H. LONG et E.-A. BLISS ont décrit une « sensation particulière chez certains malades que ceux-ci comparent à une légère intoxication par l'alcool éthylique » et qui est surtout fréquent chez les sujets non alités ;

12^o Enfin, on peut observer parfois précocement et brusquement *des accidents du type anaphylactoïde* : fièvre, hypotension, prurit, dyspnée, éternuements, larmolements, gonflements des paupières, des lèvres et du scrotum, urticaire sur le visage, l'abdomen, les plis des articulations (un cas de MONTESALVIN, rapporté par Y. GUILLAUD-VALLÉE et M. BOUGOUIN ; observations de PALAZZOLI, de LÖHE, SCHÖLSKE et ZURN).

Tous ces incidents, qui durent peu et sont sans gravité, qu'un examen trop superficiel laisse parfois ignorer, ne demandent en aucune façon d'interrompre le traitement. Ils peuvent être utiles puisqu'ils incitent le clinicien à être particulièrement attentif et prudent (Ce sont en quelque sorte des « symptômes d'alarme »).

b) ACCIDENTS PRÉCOCES.

1^o *Cyanose* presque constante au cours d'un traitement prolongé par le sulfamide, surtout nette quand les doses prescrites sont importantes ;

2^o *Eruptions cutanées* qui semblent relever de phénomènes d'intolérance ;

3^o *Les réactions thermiques* qui ne constituent pas le plus souvent une contre-indication à la chimiothérapie soufrée ;

4^o *Troubles digestifs : vomissements, diarrhée.* De tels troubles sont rares, sans réelle gravité et de courte durée (PATON et GATÉ).

Ils seraient plus fréquents chez la femme (P. DUREL). On les observe surtout avec de fortes doses ou des traitements prolongés.

5^o *Les ictères.* — La présence de pigments biliaires dans les urines, au cours d'une thérapeutique par le sulfamide, a été mise en évidence à plusieurs reprises (René MARTIN et A. DELAUNAY).

D'ailleurs, HARVEY et JANEWAY, expérimentalement, ont constaté, coïncidant avec la mise en œuvre

de ce traitement, une diminution des fonctions hépatiques.

En effet, sur vingt-six malades suivis par AMINIAN, sous la direction de M. le Professeur N. FIESSINGER, treize cas sont restés normaux (rose bengale, galactose, indice bilio-plasmatique).

Deux cas ont présenté des lésions hépatiques (rose bengale normal, galactose élevé, indice bilio-plasmatique de taux moyen).

Onze cas ont présenté un galactose normal et un rose bengale normal, mais un indice bilioplasmatique de taux moyen.

En nous reportant aux travaux de M. le Professeur N. FIESSINGER, ces malades présentent une dissociation entre les rétentions pigmentaires et chromagogues, foie indemne avec cholémie rétro-hépatique.

En clinique, BENDA et PALAZZOLI ont observé l'apparition d'ictères, 12 et 17 jours après l'ingestion des premiers comprimés de sulfamide. M. DELAUNAY a rapporté cette observation : « Malade traitée pour une uréthro-vulvo-vaginite gonococcique à l'aide de paraminophénylsulfamide. Au bout de deux semaines, tous les symptômes s'arrêtent mais apparaît en même temps un ictère très net (*il est vrai que la malade avait eu autrefois des troubles hépatiques*). La cessation du médicament remet tout dans l'ordre.

Accidents tardifs d'intoxication

Sulphémoglobulinémie. — Une quinzaine de cas ont été signalés. Le symptôme révélateur semble être la cyanose. Elle serait plus fréquente chez les malades ayant reçu en même temps des cathartiques salins. Son pronostic est surtout dangereux chez les malades anémiques.

Méthémoglobulinémie. — Complication rare. Son pronostic est favorable.

Agranulocytoses. — Elles constituent la complication majeure de la chimiothérapie soufrée. Une dizaine de cas ont été rapportés. Mais dans les cas mortels publiés, on constate une association médicamenteuse avec le sulfamide (sulfite de mercure, salicylate de Bi).

Anémies. — Souvent signalées, elles semblent constituer un phénomène d'idiosyncrasie.

Intoxications nerveuses. — Se voient surtout avec certains dérivés organiques de paraminophénylsulfamide et non pas avec le sulfamide lui-même.

Intoxications hépatiques, rénales et toxicodermies.

L'ictère serait parfois, pour JANET, au cours de la sulfamidothérapie, un symptôme d'origine toxique.

BOUCHARD a signalé un cas d'anurie, ayant persisté 24 heures. Enfin, MYERS, HERDE et BALCERZKY ont rapporté l'observation d'une *dermite* exfoliatrice consécutive à l'emploi du sulfamide, et M. H. GOODMAN et Charles S. LÉVY ont observé deux cas de toxicodermies graves, avec un gros œdème de

la nuque et des bras, des éléments maculo-papuleux accompagnés de lichénification, et enfin de la fièvre et une légère albuminurie.

GAUVIN rapporte cinq cas d'hépatite toxique dus au sulfanilamide. Pour la 5^e malade, il y en a eu en même temps absorption de morphine, codéine, acide acétyl-salicylique, dérivés du chloral.

Le nombre et la variété de tous ces accidents et incidents pourrait laisser croire lors d'un examen trop superficiel que la chimiothérapie soufrée antibactérienne comporte des risques tels qu'ils la rendent dangereuses. René MARTIN et A. DELAUNAY ont pu écrire parlant de ces incidents et accidents : « D'ailleurs, ils restent rares par rapport au grand nombre d'individus traités, et nous-mêmes sur plusieurs centaines de malades soumis à cette thérapeutique, n'avons jamais eu un seul accident notable à déplorer. »

PELLERAT (Thèse, Paris, 1938), dans une statistique portant sur 248 malades, donne les chiffres suivants :

	Avec le <i>p</i> -amino- phénylsulfamide sur 152 malades	<i>p</i> -Acétylamino- phénylsulfamide sur 96 malades
Exanthèmes	8	3
Céphalées, asthénie,		
sensation de vertiges.....	37	18
Troubles digestifs	16	6
Subictère ou ictère type		
catarrhal.....	1	3
Anémie clinique	3	1
Cyanose	5	32
Ménorragie	3	4
(Obligation de cesser)	15	19
Soit.....	73	Soit 67
incidents chez 57 malades		incidents chez 53 malades

D'après ce tableau, on voit que céphalée, asthénie, sensation de vertiges et troubles digestifs sont les plus fréquents, et que le *p*-aminophénylsulfamide provoque très rarement de la cyanose (5 cas), par rapport au *p*-acétylaminophénylsulfamide (32 cas).

Il cite 13 cas où le *p*-aminophénylsulfamide dut être interrompu :

— 8 fois pour céphalée, asthénie,

— 5 fois pour troubles digestifs (douleurs épigastriques, vomissements, diarrhée).

On peut donc conclure que les phénomènes secondaires à la thérapeutique sulfamidée, s'ils ne sont pour ainsi dire jamais graves, sont cependant fréquents si l'on note le moindre de ceux-ci, on les trouvera dans 50 % des cas environ.

Nous avons pensé diminuer indiscutablement l'importance de ces incidents d'origine gastro-intestinale en *administrant les sulfamides par voie rectale*.

MÉCANISME D'ABSORPTION DES MÉDICATIONS DONNÉES EN SUPPOSITOIRES

Quel est le mécanisme d'action d'un médicament introduit dans l'organisme par le rectum ? Avant de répondre d'une manière définitive à cette question, il nous semble important de rappeler brièvement l'anatomie du rectum, surtout celle des systèmes circulatoires, veineux et lymphatiques, qui vont servir de conducteurs aux médicaments pour leur permettre d'atteindre les organes où ils doivent agir. Nous envisagerons ensuite le mécanisme précis de l'absorption rectale.

L'anatomie du rectum permet de diviser celui-ci en deux segments : l'un supérieur ou pelvien, l'autre inférieur ou anal. La longueur totale du rectum est de 12 à 15 centimètres ; 10 à 12 centimètres pour le segment pelvien, 2 à 3 centimètres pour le segment périnéal. Le canal anal est lui-même constitué par deux zones : l'une cutanée de 1 centimètre de haut environ, l'autre muqueuse. C'est cette partie muqueuse du segment périnéal qui est en contact avec les suppositoires. C'est donc avant tout le système circulatoire de cette région qui nous intéresse. On sait que le rectum est drainé par trois veines : veine

hémorroïdale supérieure, veine hémorroïdale moyenne, veine hémorroïdale inférieure. La veine hémorroïdale supérieure va se jeter dans la veine porte, alors que les veines hémorroïdales moyenne et inférieure, provenant de riches plexus veineux du canal anal, vont directement à la veine cave inférieure, sans passer par le système porte. C'est là une notion absolument fondamentale, car la circulation veineuse gastrique, celle de l'intestin grêle, vont rejoindre le système porte et pénétrer dans le foie.

Par conséquent, seule la partie basse du tube digestif permet de contourner la glande hépatique et d'éviter les réactions de cet organe au passage des médicaments.

A côté de la circulation veineuse, on peut également schématiser en trois groupes la circulation lymphatique au rectum : la lymphe va au canal thoracique par des groupes qui sont les homologues des groupes veineux.

Par conséquent, l'absorption d'un suppositoire se fait essentiellement par trois grandes voies : la voie veineuse directe, la plus importante ; la voie lymphatique, et enfin la voie veineuse avec dérivation portale, la moins considérable. En effet, les suppositoires introduits dans le rectum restent dans la région anale. L'absorption se fait donc pratiquement, uniquement dans le territoire des veines hémorroïdales inférieure et moyenne.

Et c'est ainsi que Jean-Charles RAVAUD a pu écrire :

Georges A. Verroust.

« Les médicaments introduits en suppositoires arrivent dans la circulation générale comme s'ils avaient été administrés par injection intraveineuse, c'est-à-dire sans avoir à franchir la barrière hépatique. *Si on considère un même médicament, administré dans un grand lavement, on voit qu'il n'en est plus ainsi, car celui-ci remontant assez haut dans le côlon, ne pourra être absorbé que par les veines hémorroïdales supérieures* ou par les mésentériques et traversera le foie. Le schéma d'absorption sera là, à peu de chose près, le même que par la voie buccale.

« Nous avons comparé les effets des suppositoires à ceux de l'injection intra-veineuse. Mais, avec les suppositoires, l'administration du médicament est lente et dure les 20 ou 30 minutes pendant lesquelles se fait l'absorption. Ceci est loin d'être un désavantage : la brutalité des injections intra-veineuses étant souvent un inconvénient de ce mode d'administration. Il faut se garder toutefois d'être trop absolu. Les veines hémorroïdales, en effet, s'anastomosent entre elles, dans la tunique sous-muqueuse, en formant le plexus hémorroïdal et réalisant une importante anastomose porto-cave.

« Le médicament n'échappe donc pas entièrement à la barrière hépatique. Mais néanmoins, la majeure partie de l'absorption se fera par le système cave ».

L'absorption rectale est-elle importante ? Quels sont les mécanismes de cette absorption ? Telles sont les deux questions importantes encore à résoudre.

Les médicaments introduits en suppositoires traversent par osmose la muqueuse rectale, et sont entraînées ainsi dans les voies veineuse et lymphatique que nous venons brièvement de schématiser. Ces faits ont été confirmés expérimentalement par la clinique. On sait que les douleurs pelviennes urinaires sont très remarquablement et très rapidement calmées par des suppositoires à base d'opium et de belladone. Certains auteurs préconisent les suppositoires pour introduire dans l'organisme des extraits opothérapiques, et pensent que leur action est très supérieure à celle des préparations introduites par voie buccale.

LIBENSKY donne de la digitale en suppositoires.

Depuis 1930, on utilise la voie rectale par l'anesthésie générale. On sait combien le tribromoéthanol est absorbé rapidement par la muqueuse rectale.

L'analgésie obstétricale est souvent obtenue par des suppositoires à base de dérivés barbituriques.

Par conséquent, l'action des suppositoires est absolument incontestable. Et l'absorption par la voie rectale indubitable. Est-ce que toutes les substances sont cependant susceptibles d'être absorbées par la muqueuse rectale ? Qu'il nous suffise ici de citer Charles-Jean RAVAUD :

« Pour MANQUAT, la muqueuse rectale est complètement ouverte à l'absorption, à condition que les substances introduites dans cette partie de l'intestin n'aient pas besoin d'une élaboration spéciale, et soient compatibles avec la réaction chimique du milieu. L'absorption y est ordinairement plus rapide,

parce qu'elle n'est pas retardée par le séjour dans l'estomac. Elle est aussi plus complète, parce qu'elle ne subit aucune cause de destruction. Toutefois, MANQUAT trouve à cette règle quelques exceptions : le salol ne serait absorbé qu'après 4 heures, le bleu de méthylène serait absorbé très tardivement, le santal ne serait pas absorbé. »

ZUNZ a d'ailleurs dit : « Le rectum absorbe les produits de scindage des protéides, les sucres, les lipides, beaucoup de médicaments introduits en lavements ou en suppositoires ; les effets de certains alcaloïdes sont même parfois plus rapides que par voie buccale. »

En résumé, on peut dire que l'administration des médicaments en suppositoires par voie rectale basse est particulièrement favorable. Elle est commode ; l'absorption y est rapide. On évite la traversée hépatique et on ne peut nier que l'action du foie n'est pas indifférente sur un médicament. Il suffit pour cela de comparer les différentes transformations que fait subir la glande hépatique aux différents apports alimentaires. Le foie peut être un destructeur, un transformateur, un barrage à l'action de la thérapeutique ; et bien souvent, il constitue « un relais ou un modificateur ».

C'est donc dire combien il est logique d'administrer les sulfamides par suppositoires. C'est là la voie d'introduction qui donnera l'absorption la meilleure, qui permettra d'employer les doses thérapeutiques les plus faibles, parce que totalement

efficaces, et qui empêchera d'une manière certaine les accidents d'intolérance digestive, liés à l'introduction par voie buccale, accidents d'intolérance qui ne sont probablement que les conséquences multiples de l'action de ces médicaments sur la muqueuse gastrique et sur la glande hépatique.

LES SULFAMIDES EN MÉDECINE INFANTILE

A l'origine, employés uniquement comme anti-strepto-, les sulfamides ont vu s'étendre leur champ d'action grâce aux travaux récents et ils sont actuellement utilisés dans des affections diverses dues au pneumocoque, aux méningocoques, et colibacilles.

L'efficacité du sulfamide dans le traitement de l'érysipèle est aujourd'hui reconnue par tous les auteurs. Tout récemment encoie, MM. LEREBoullet, GAVOIX et BERNARD, d'une part, BERTOYE, MARTIGNOL et RAYNAUD, LANCIEN d'autre part, ont rapporté des cas d'érysipèle grave du nouveau-né guéris par le sulfamide.

D'autre part, depuis la publication de MM. Léon TIXIER et Marcel ECK, à la Société de Pédiatrie, en 1935, les cas de pleurésies purulentes à streptocoques guéries sans intervention chirurgicale par la sulfamidothérapie, sont extrêmement nombreux.

Mais la chimiothérapie sulfamidée vient de prouver sa remarquable efficacité dans le traitement d'une affection dont le pronostic, il y a quelques

années seulement, était pour ainsi dire presque toujours fatal : la méningite cérébrospinale.

Méningite cérébrospinale

Depuis 1935, époque à laquelle fut publiée la première observation française d'une méningite purulente à streptocoques hémolytiques, guérie par le sulfamide (MM. CAUSSI, LOISEAU et GISSELBRECHT), de nombreux cas ont été signalés et la question semble aujourd'hui au point.

Le *p*-amino-benzène-sulfamide étant doué de propriétés aussi bien prophylactiques que curatrices, *on n'hésitera pas à l'employer en cas d'épidémie pour préserver les enfants ayant vecu dans le voisinage de malades* (L. TIXIER) » (1938).

Notre maître, M. L. TIXIER, dans une étude récente limitée aux cas français de méningite guéris par le sulfamide et dus surtout au streptocoque, méningocoque ou pneumocoque, signale :

Six cas de méningite secondaire aux affections auriculaires ;

Un cas de méningite à streptocoques en apparence primitive ;

Six cas de méningites à méningocoques B ;

Deux cas de méningites à méningocoques non identifiés ;

Deux cas de méningite à pneumocoques.

René MARTIN et DELAUNAY ont traité onze méningites à méningocoques ; ils n'ont eu à déplorer qu'un

décès dû non à la méningite, mais à une pneumonie.

DEVERNOIS (Thèse, Paris, 1938) a trouvé dans la littérature anglaise 57 cas de méningites streptococciques guéris par le sulfamide.

En Amérique, WAGHELSTEIN signale que sur 72 malades, traités par le sulfanilamide seul, la mortalité qui était de 15 % tombe à 11,5 % pour les malades traités de façon rationnelle.

Il signale que les complications dues à l'infection méningococcique sont peu influencées par le sulfanilamide.

Pneumococcies

Sur le terrain clinique et se limitant uniquement à la question des manifestations pulmonaires des pneumococcies, plusieurs travaux d'ensemble ont été publiés. Dans les pays anglo-saxons, où les infections se signalent par leur gravité, toute particulière, avec une mortalité très élevée, on doit retenir le mémoire de EVANS et GAISFORD.

Ces auteurs ont employé le sulfamide chez 100 malades atteints de pneumonie en même temps qu'ils observaient l'évolution de la maladie chez 100 sujets témoins traités par ce soin classique. Il s'agissait de malades âgés de 8 à 68 ans, et le plus souvent de pneumocoque du type I.

Dans le cas soumis au sulfamide, la mortalité a été de 8 %, alors que dans le lot témoin, elle a été de 27 %.

Bien que la pneumonie franche lobaire aiguë soit une maladie cyclique, il fut possible de raccourcir notablement la durée de la période fébrile dans 45 % des cas traités, la défervescence était obtenue dans les cinq premiers jours.

D'autre part, ces mêmes auteurs dans une statistique portant sur 40 cas de broncho-pneumonies n'ont eu à enregistrer que 2 décès (chez 2 enfants ayant également une péritonite à pneumocoques).

En France, MM. CAIN, CATTAN et SIKORAV ont relaté l'efficacité incontestable du *p*-amino-benzène-sulfamide dans le cas de pneumonies aiguës.

M. BRUDAN rapporte les cas analogues.

A la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, M. MILIAN a rapporté 25 cas de pneumopathies aiguës graves, guéris par la sulfamidothérapie : 8 broncho-pneumonies, 10 pneumonies, 7 congestions pulmonaires. L'état général était rapidement amélioré, la température était également très précocement modifiée : soit lysis rapide et régulier, soit apyrexie rapide avec une ou deux oscillations profondes. Par contre, les signes physiques et radiologiques semblent bénéficier beaucoup moins rigidement de la médication ; souvent huit, dix et même quinze jours après la défervescence, on pouvait noter une survivance quoique très atténuée.

Colibacilloses urinaires

MARAUN (Allemagne), rapporte 33 cas de pyuries colibacillaires guéris par le sulfamide. La durée du traitement varie de cinq jours à quatre semaines. Chez 6 de ces enfants guéris chimiquement le colibacille persistait dans les urines.

PERNICE rapporte 18 cas traités avec 4 échecs seulement.

H. A. HUBER a soumis au traitement 14 enfants atteints de pyurie colibacillaire fébrile. En quelques jours, l'apyrexie était obtenue, mais les urines ne redevenaient claires qu'au bout de 10 jours en moyenne.

Vulvo-vaginite des petites filles

M. TOURAINE et Mlle MESLIN (Paris) rapportent 24 cas de vulvo-vaginite blennorragique traités et guéris en moins de 10 jours par les sulfamides.

Ils signalent, d'autre part 2 cas d'intolérance gastrique chez des petites filles de 2 à 5 ans, après l'ingestion de 3 comprimés.

Infections diverses

Les angines, les infections aiguës des voies respiratoires supérieures, les infections grippales paraissent justiciables de la médication sulfamidée. MM. GOU MAY et LE BALC'H, à l'hôpital de Montfermeil, ont traité « cinq scarlatines, huit rougeoles non

« compliquées, sept diphtéries, une varicelle compliquée. Les malades ont tous quitté l'hôpital après une évolution bénigne et leur courbe de température est devenue vite apyrétique ».

Dans tous les cas, il semble que le sulfamide joue le rôle d'un adjuvant non négligeable.

M. L. TIXIER a traité par le sulfamide, avec succès, plusieurs cas.

Posologie et conduite du traitement

Tous les auteurs sont d'accord pour préconiser les doses fortes dès le début du traitement toutefois en fractionnant le plus possible, et en entretenant ensuite l'imprégnation sulfamidée de l'organisme, par des doses plus faibles, en particulier chez les enfants pour lesquels dès le début de la maladie, le traitement sulfamidé fut institué avec application par voie rectale basse (suppositoires).

Nous avons employé les formules suivantes qui nous ont donné les meilleurs résultats :

<i>p</i> -amino-benzène-sulfamide.....	0, 25
Camphre du Japon	0, 03
Excipient q. s.	
par suppositoire (enfant).	

<i>p</i> -amino-benzène-sulfamide.....	0, 12
Camphre du Japon	0, 015
Excipient q. s.	
par suppositoire (nourrisson)	

Comme le produit s'élimine rapidement, on a recours aux doses fractionnées :

M. L. TIXIER conseille :

3 à 5 grammes par jour entre 10 et 15 ans ;

1 gr. 50 à 4 grammes entre 2 et 10 ans ;

1 à 2 grammes chez le nourrisson.

Comme règle générale : 0 gr. 15 par kilogramme de poids.

Par voie rectale, chez l'enfant, cette dose est un minimum au-dessous duquel il ne faudra pas descendre.

Dans les méningites, on aura recours en outre à la voie rachidienne. L'administration sera quotidienne durant les premiers jours. Après avoir retiré par ponction lombaire, 10 à 22 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, selon l'âge, on injectera une quantité égale de sulfamide à 0,85 p. 100, préalablement tiédi au bain-marie.

La durée du traitement en général ne doit pas excéder dix jours. Si l'on continue le traitement au delà de dix jours, il est indiqué de faire un examen de sang (numération globulaire et formule sanguine).

Rôle du camphre en thérapeutique

On connaissait depuis longtemps le rôle très important joué par le camphre dans la thérapeutique des affections cardio-vasculaires, mais c'est le professeur MARFAN qui en Médecine Infantile a le premier insisté pour recourir à l'huile camphrée dans le traite-

ment des broncho-pneumonies chez les enfants du premier âge.

Comment agit le camphre ? ALEXANDER nous indique qu'il agit en relevant l'énergie nerveuse et cardiaque.

BINZ considère le camphre comme un expectorant qui provoque aussi parfois une abondante diaphorèse et agit probablement sur l'infection et l'intoxication.

D'après les travaux les plus récents il semble également que le camphre soit un vaso-dilatateur ? LIEBMAN, LEMOIGNIEC et GAUTRELET ont en effet constaté que les injections intra-veineuses d'huile camphrée abaissent d'une façon transitoire, mais notable la pression artérielle.

Le camphre a donc une action localisée à la petite circulation et par cela même améliore la ventilation pulmonaire.

Il en résulte qu'il agit efficacement et rapidement dans les troubles dus à un excès de pression de la petite circulation.

L'association paraminobenzène sulfamide-camphre présentait donc un intérêt particulier à étudier. Nous avons pu observer en clinique les avantages de cette thérapeutique et c'est là le modeste but que nous avons poursuivi en faisant suivre notre travail d'une série d'observations cliniques.

SULFAMIDOTHÉRAPIE PRÉVENTIVE EN OBSTÉTRIQUE

Les résultats très encourageants obtenus dans di-

verses affections streptococciques par les dérivés organo-soufrés devaient amener les obstétriciens à tenter de réaliser une prophylaxie rationnelle de l'infection dans les suites de couches en général et de l'infection puerpérale en particulier. En France, LACOMME, LANTUÉJOUL, puis LE LOUER devaient être les premiers à publier les résultats de leurs travaux.

A la Clinique Baudelocque, M. LACOMME a utilisé le carbonylsulfamidochrysoïdine à la dose de 1 gr. 6 par jour. La gestante absorbe 8 grammes de carbonylsulfamidochrysoïdine en cinq jours. Sa statistique porte sur 3.089 accouchées.

Les résultats sont les suivants :

Le nombre total des cas d'infections, à l'exclusion des cas d'infections puerpérales franches, a été de 410, soit une proportion de 192 ‰, alors qu'au cours des huit années précédentes, de 1926 à 1934, 5.598 femmes avaient eu des suites de couches fébriles, soit 213 ‰.

Parmi les femmes soumises au traitement prophylactique, 7 cas seulement d'infection puerpérale franche sont à noter, c'est-à-dire 1,94 ‰ pour 232 cas, de 1926 à 1934, soit 8,90 ‰.

Ces excellents résultats ont été confirmés par ceux qu'a obtenus LANTUÉJOUL à la clinique Tarnier.

Le produit employé a été le benzyl-paraminophényl-sulfamide (sulfamide non azoïque), à la dose de 30 grammes en 10 jours.

Les résultats ont été publiés par PICOT (Thèse,

Paris, 1937). Il considère comme cas d'infection puerpérale toute accouchée dont la température a atteint ou dépassé 38° dans les suites de couches.

Son étude porte sur 1.175 accouchements. Sur 479 gestantes qui ont subi le traitement préventif, 15 ont fait de l'infection puerpérale, soit une morbidité de 8.13 % par infection puerpérale. Pour les 693 autres qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique, 97 ont fait de l'infection puerpérale, soit une morbidité de 13,93 %.

Plus récemment, V. LE LORIER a fait connaître les résultats de ses recherches sur la thérapeutique préventive systématique de l'infection puerpérale par les sulfamides à la Maternité Baudelocque.

Du 1^{er} novembre 1935 au 1^{er} octobre 1936, période pendant laquelle il n'a pas été administré de sulfamide, il constate :

Accouchements.....	3.697
Avec décès.....	12
Mortalité globale	3,2 %

Les causes de mort sont :

Embolie pulmonaire	2
Péritonite puerpérale	3
Septicémie puerpérale.....	2
Infection pulmonaire grippale	2

Les douze mois suivants, pendant lesquels la thérapeutique préventive a été appliquée, il y a eu :

Accouchements.....	3.295
Décès	5

Mais sur ces cinq décès, on compte :

- 1 tumeur cérébrale,
- 1 hémorragie,
- 1 septicémie déjà existante avant l'accouchement,
- 1 paramétrite avec péritonite reconnue avant l'accouchement.

1 mort subite par embolie au 10^e jour.

La mortalité par infection tombe donc de 3,2 % pendant la première période envisagée à 0,8 % au cours de la seconde période. Les cas d'infection sévère non mortels passent de 26 à 2. Les infections diverses, lymphangites du sein, angines non diphtériques, otites, polonéphrites avec pyurie et fièvre, grippe, passent de 231 à 73.

P. DABAS, à la Maternité René Robin (Indochine), a publié une statistique, où il constate que le taux de suite de couches fébriles, s'est abaissé de 35 % à 6,7 %.

Des résultats analogues furent obtenus à l'étranger. En Belgique, LAMBILLON (J.) et LEJEUNE (A.) ont, dès 1935, tenté une prophylaxie avec la carboxy-sulfamidochrysoïdine, puis ils ont continué avec la sulfanilamide.

Sur 827 accouchements en 1936-37, ils n'eurent à déplorer qu'un seul cas de fièvre puerpérale, et encore la malade faisait-elle une crise d'éclampsie fort grave, avec grossesse gémellaire.

La chimiothérapie, d'après ces auteurs, semble également favoriser la localisation des lésions et leur

passage à la suppuration, ce qui est très intéressant chez des femmes très infectées.

La formation d'un abcès du Douglas a été relevée plusieurs fois.

Ils signalent également l'heureuse influence des sulfamides dans les congestions mammaires du post-partum.

En résumé, les auteurs concluent en faveur de la chimiothérapie par les sulfamides, qui, très bien tolérées, constituent (selon leur propre terme) « un adjuvant précieux dans la thérapeutique préventive et curative particulièrement dans les infections puerpérales et du post abortum.

Les doses moyennes employées furent de 4 grammes par jour.

F. ALASKO (Pologne), a vu le taux de suites de couches fébriles s'abaisser considérablement.

Par contre, LEY, en Allemagne, à la suite de son étude, rapporte 3 cas d'infections puerpérales graves, où la sulfaminothérapie s'est montrée inopérante.

Il est bon de noter ici que la plupart des observations sur la sulfamidothérapie en obstétrique, nous sont fournies, tant en France qu'à l'étranger, par l'application des sulfamido-chrysoïdines, l'expérimentation avec le sulfamide pur n'ayant pas encore donné lieu à des travaux importants.

OBSERVATIONS

COQUELUCHE + GRIPPE

Annie B., 2 ans (D^r P. VALLERY-RADOT).

Appelé auprès de l'enfant, le 6-3-1939. La température est alors à 39°. Je prescris 2 suppositoires à 0 gr. 25 par jour.

Le soir même température : 37°. *Guérison.*

PNEUMONIE GRIPPALE

Charles Edouard de S., 4 ans (D^r P. VALLERY-RADOT).

Diagnostic pneumonie grippale.

Je conseille la vaccinothérapie. *Echec* d'un vaccin anti-broncho.

La température est à 41°2.

Je prescris des suppositoires : 0,50, 3 par jour.

La température est en plateau entre 41 et 40 pendant 5 jours.

Chute brusque à 37° le 5^e jour.

Guérison.

Dug..., *Congestion pulmonaire base droite.* Asthénie, dyspnée intenses. Dès le 1^{er} jour, 1 gr. 50 de sulfamide ; apyrexie le matin du 3^e jour. Guérison au 5^e jour.

(Gbservation personnelle.)

OTITES

Enfant P., 15 mois (Dr P. VALLERY-RADOT).

Appelé le 25-2-1939 pour examiner le petit malade, je diagnostique une prévention d'otite (O. D.).

La température est à 40. L'enfant est très abattu.

Je prescris les suppositoires de sulfamide à 0 gr. 12 : 3 par jour, et je demande en consultation mon confrère, le Dr AUBRY, qui conseille de continuer la médication, et surtout de ne pas intervenir.

Je revois l'enfant le lendemain, la température est à 37,6.

La médication est poursuivie à dose décroissante. 2 suppositoires par jour.

Guérison complète en 6 jours. Le 6 mars, l'enfant se plaint à nouveau de l'oreille. Je prescris alors 1 suppositoire à 0 gr. 12 par jour.

Guérison définitive en 48 heures.

Yves T., 2 ans (Dr P. VALLERY-RADOT).

Petit-fils d'un confrère, je suis appelé le 7-3-1939 pour voir l'enfant, souffrant depuis 24 heures de l'oreille droite.

Je constate une menace d'otite, la température est à 39 le matin, le soir même à 39°6.

Je formule alors des suppositoires de sulfamide à 0 gr. 25 : 3 par jour.

Le 8 : la température est à 37°2, le matin et à 38°6 le soir.

Le 9 : 36°9-37°2,

Le 10 : 36°6-37°1,

Le 11 : 36°6.

Guérison.

G., 4 ans (Dr VALLERY-RADOT).

L'enfant se plaint de la gorge. Je diagnostique une *angine* avec menace d'otite.

Je prescris des sulfamides en comprimés, puis l'enfant vomissant, des suppositoires (échec), une otite double se déclare nécessitant une paracentèse double, pratiquée par le Dr VIAL.

(Les sulfamides furent donnés en doses insuffisantes et insuffisamment fractionnés.) (Note du Dr VALLERY-RADOT)

P... S., Jean Pierre, 3 ans (observation personnelle).

Le 26-5-39, angine rouge. Foyer de râles crépitants à gauche. Température : 40°.

Cinq suppositoires à 0,25 de sulfamide par 24 heures.

Le 27-5-39, dans l'après-midi, 38°.

Apyrexie le 28-5-39.

Vau..., Angine rouge. Température : 39°, le 31-5, 39 à 17 heures. Le 1^{er}-6-39, température : 37°3 et 37°5. Le 2-6-39 : 36°8.

Dose quotidienne : 1 gr. 25 en 5 prises.

(Observations personnelles)

GRIPPES

M^{me} de l'E. (Dr VALLERY-RADOT).

Vue le 22-2-1939. Température : 39°2-40°6.

Je prescris 2 suppositoires à 0,50 par jour.

Le 23-2-39, température : 39°2,

Le 24-2-39, température : 37°8,

Le 25-2-39, température : 37°5.

Guérison.

Guy L.

Vu le 30-2-1939. Température : 39°.

2 suppositoires à 0 gr. 50 par jour.

Guérison en 2 jours.

Chantal D., 14 ans. Vue le 22-2-1939.

Température : 39°.

3 suppositoires à 0,50 par jour.

Le 23-2-1939, température : 38°.

Guérison.

BRONCHO-DIPHTÉRIE

Claude, 3 ans (Hôpital Saint-Louis). Service de M. le Dr BABONNEIX. (Communiqué par M. le Dr PRIEUR.)

Entré dans le service le 4-5-1939 pour *toux*.

Température : 39°.

Enfant chétif, malingre, Pâleur et bouffissure de la face.

Le 5-5-1939 : *Toux rauque*. Température : 40°.

Éruption sans signes particuliers.

Gorge : mico-pus.

Ensemencement. Bacilles longs.

Le 6-5-39 : Toux accentuée.

Voix non éteinte.

Pas de grosse dyspnée.

A l'auscultation, râles diffus dans les champs pulmonaires. Respiration rude aux 2 sommets, restreinte à gauche.

Foie un peu gros.

Pas de vomissements. L'enfant avale bien.

Traitement institué :

Suppositoires de sulfamide à 0,25 : 3 par jour. Le 6-5-39.

Le soir même, la température descend à 37°8 et se maintiendra les jours suivants.

En bonne voie de guérison.

Michel, 14 mois (Hôpital Saint-Louis) (Service de M. le Dr BABONNEIX, communiqué par le Dr PRIEUR).

Entré le 30 avril 1939 pour rougeole et broncho-pneumonie.

Température 40°, pouls 140.

Traitement institué dès le début.

Enveloppements, aspirine, solucamphre, suppositoires à la créosote.

La température se maintient en plateau 40°5-39°8 jusqu'au 5 mai.

Le 5 mai, on prescrit des comprimés de paramino-benzène-pyridine, 2 par jour.

La température monte à 40°8.

Suppression des comprimés le 6 mai, remplacement par des suppositoires de sulfamide à 3 par jour.

Le soir même température à 38°5 en régression les jours suivants.

A l'heure actuelle l'enfant est en bonne voie de guérison.

COLIBACILLOSE

M. Ch...

Pyélonéphrite à colibacilles (obs. personnelle).

Plusieurs poussées aiguës antérieures traitées sans succès par les méthodes classiques.

Sulfamides par voie buccale : 3 comprimés à 0.50.

Dès le 1^{er} jour *phénomènes d'intolérances* : céphalées, vomissements. A partir du *second jour* le médicament est administré par voie rectale. Tolérance parfaite.

En cinq jours la température de 39°5-40° revient à 37°.

Urines claires. Le traitement est poursuivi cinq jours encore. Examen bactériologique des urines : absence de colibacilles.

MÉNINGITES

Enfant Dem..., 6 ans (obs. personnelle).

Vu pour la 1^{re} fois le 3 mars.

Otite moyenne suppurée bilatérale secondaire à une poussée d'adénoïdite. Temp. 38°5. Raideur de la nuque. Léger

Kernig. Photophobie. Un para-aminobenzènesulfamide dosé à 0.50 est prescrit à la dose de 3 comprimés par jour. Dès le premier jour *vomissements*. Chaque comprimé est écrasé et incorporé à du beurre de cacao. Tolérance parfaite. Le 4 mai la température à 37°5 le matin. Le 6 mars au matin 37°. Il n'existe plus de signe méningé. Ecoulement séreux peu important. Guérison.

Roger D., 7 mois.

Le 20 mai appelée au chevet du jeune Roger je procédai immédiatement à l'examen de l'enfant.

Température 39°, je constatai un tympan très rouge, non bombé, mais étant donné que l'enfant venait de percer 3 dents je diagnostiquai une fièvre dentaire avec inflammation passagère.

Le soir même la température montait à 40°3, appelée de nouveau je constatai des signes méningés. Fontanelle tendue, raideur de la nuque et vomissements, je prescrivis alors des suppositoires de sulfamides à la dose de 0,12 par suppositoire, 3 par jour.

Le lendemain matin la température était à 38° et descendit progressivement en 48 heures. Guérison.

Communiqué par Madame le Dr LANCIEU.

Mme Rasqu.. (Obs. personnelle).

Le samedi 4 mars 1939, angine érythématopultacée. Se plaint d'otalgie droite très intense. Temp. 37°8. Traitement : gargarismes. Glycérine boratée. Compresses chaudes. Le lundi suivant dans la soirée, la malade se plaint d'une algie droite très importante. Temp. 39°. Signe de Kernig net. La palpation de la mastoïde est douloureuse à la pointe et au niveau de l'antre.

4 grammes de sulfamide par voie rectale.

Le lendemain 6 mars 1939, paracentèse du tympan.

Le 7 mars les signes méningés sont presque totalement abolis. La guérison est acquise le 10 mars, après 7 jours de traitement.

ERYSIPÈLE

Jacqueline, 9 mois. Entrée aux Enfants Malades pour otite. Paracentèse droite. Abscès rétro-auriculaire incisé.

Sortie de l'hôpital le 14 mai 1939.

Le 15 appelée auprès de l'enfant qui avait une température à 40°, je diagnostiquai un érysipèle de la face avec pronostic peu favorable.

L'enfant ayant des vomissements je décidai de prescrire des *sulfamides par voie rectale* sous forme de suppositoires à 0,12 3 par jour.

Le 17 dans la matinée, nouvelle visite à la petite malade, la température était à 38°. La médication fut continuée pendant 8 jours mais avec seulement 2 suppositoires par jour. Guérison.

Communiqué par Madame le Dr LANCIEU.

Incompatibilités

Pendant la durée du traitement par les sulfamides, l'emploi des sulfates alcalins (sulfate de soude, sulfate de magnésie, etc...) doit être proscrit, ainsi que les arsénobenzènes. Par contre, il n'y aura aucun inconvénient à associer au traitement, l'aspirine, les barbituriques ou les digitaliques.

Adjuvant. — Afin d'éviter les accidents d'acidose, Robert TIFFENEAU préconise l'emploi du bicarbonate de soude à la dose de 1 gramme par gramme de sulfamide administré.

Régime alimentaire. — Tout malade traité par la « sulfamidothérapie » ne doit avoir en principe aucun régime ali-

mentaire à observer, cependant BARBELLION et GARIBALDI recommandent l'abstention des œufs, des crèmes aux œufs et de l'oignon.

Pour nous nous conseillons un régime lacto-végétarien aux boissons abondantes et eau de Vichy.

CONCLUSIONS

1^o Les Sulfamides ont une action thérapeutique certaine. Le Paraminobenzène-sulfamide a une action polyvalente. De tous, il semble être le plus actif. La généralisation hâtive de leur application a surtout mis en évidence les petits troubles d'intolérance lorsque le médicament est absorbé par voie buccale.

2^o Par voie rectale, le médicament échappe presque totalement à la barrière hépatique. Les dosages effectués ont démontré que la diffusion du médicament introduit par voie rectale était équivalente à celle obtenue par voie buccale.

3^o Le Paraminobenzène-sulfamide a une action thérapeutique importante en particulier dans les affections à streptocoques et méningocoques. En cas de méningites cérébro-spinales, il faut recourir aux doses fortes en associant les voies d'introduction rectale et rachidienne.

4^o Les indications capitales étant les affections streptococciques et méningococciques, le Paramino-

benzène-sulfamide a néanmoins une action certaine dans les affections en cas de lymphangite, angines, scarlatines non compliquées, infections urinaires, pyuries colibacillaires.

5° Les statistiques récentes ont montré que la paraminobenzène-sulfamide est une médication préventive très efficace en obstétrique.

Vu : *Le Doyen,* Vu : *Le Président de la Thèse,*
TIFFENEAU. LÉVY-SOLAL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABALLI (A. J.), CALZADILLA (E.). — Tratamiento de las meningitis purulentas par la sulfanilamida (*Archivos de medicina infantil de Culea*, janv.-mars 1939, p. 45-63).
- ALASKO (F.). — *Medycyna Praktyczna*, juin 1938.
- BABONNEIX (L.). — Les sulfamides en médecine infantile. (*Gazette des Hôpitaux*, 29 avril 1939).
- BENOIST (M.) et GRUPPER (Ch.). — *Sté Médic. Hôp. Paris*, 3 mars 1939.
- BRAS (A.), AMAR. — *Société de médecine et d'hygiène tropicale d'Egypte*, 5 mai 1938.
- BRANHAM, ROSENTHAL. — *Publ. Health Rep.*, 52, 685 (1937).
- CAIN (A.), CATTAN (R.) et SIKORAY (H.). — Note sur le traitement des pneumococcies aiguës par la p-aminophénylsulfamide (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 8 avril 1938, p. 619-620).
- CHRISTIE (J. M.). — Chimiothérapie de la pneumonie (Lettre au *Lancet*, 30 juil. 1938, p. 281).
- COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA. — *Lancet*, 231, 1323 (1936).
- DABAS (P.). — Résultats de prophylaxie des complications infectieuses des suites de couches à la Maternité René Robin (*Ann. Ec. Sup. Méd. et de Ph. de l'Indochine*, t. I, 1935, 1937).
- DEBRÉ (R.), MARIE (J.), OMBRÉDANNE (M.), THIROLOIX (P.) et GRENET (P.). — Traitement des méningites streptococciques par la paraaminophénylsulfamide (*Bulletins et mémoires de la société médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 juin 1938, n° 23, 4 juillet 1938, p. 1158-1165).
- DEVERNOIS. — Th. Paris, 1938.
- ELDAHL (A.). — Revue de l'action du para-amino-benzène-sulfonamido-pyridine (*Ugeskrift. f. Løger*, 3 nov. 1938, p. 1129).
- EVANS (G. M.) et GAISFORD (W. F.). — Chimiothérapie des pneu-

- mococcies et autres infections (Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938, p. 1305).
- EVANS (G. M.) et GAISFORD (W. F.). — Traitement de la pneumonie avec la 2-*p*-amino-benzène-sulfonamido (*Lancet*, 2 juil. 1938, p. 14-19).
- FLEMING (A.). — L'action antibactérienne de la 2-*p*-amino-benzène-sulfonamido-pyridine sur le pneumocoque et le streptocoque *in vitro* (*Lancet*, n° 5993, 9 juil. 1938, p. 74-78).
- FLEMING (A.). — Le pouvoir bactéricide du sang des malades recevant de la 2-*p*-amino-benzène-sulfamido-pyridine (*Lancet*, 2 sept. 1938, p. 564-567).
- FLIPPIN (H. E.) et PEPPER. — L'emploi de la 2-*p*-amino-benzène-sulfonamido-pyridine dans le traitement de la pneumonie. Rapport préliminaire (*Am. J. Méd. Sc.*, octobre 1938 (196), p. 509-513).
- FOURNEAU (E.) et COLL. — *Annales médico-chirurgicales*, n° 3, mars 1938.
- GARVIN (C. F.). — *Journ. americ. med.*, An III, 2283 (17 ou 38) Hépatite toxique due aux sulfonilamides.
- GERMAIN (A.), GALLOU (O.) et MORVAN (A.). — Pleurésie médiastine ; guérison par le sulfamide (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 14 octobre 1938).
- HARVIER (P.) et PERRAULT (M.). — État présent de la chimiothérapie antibactérienne par les produits sulfamidés (azoïques ou non azoïques) (*Paris médical*, n° 50, 11 déc. 1937, p. 465-474).
- HUBER (H. G.). — *Münch. med. Wschr.*, 1936, n° 49, p. 2014.
- LACOMME. — *Bulletin Soc. obstétrique et gynécologie*, 1937, t. XXVI, p. 459.
- LECHELLE (P.). — *Soc. médicale des Hôp.*, 17 fév. 39, Méningite à streptocoques guérie par la paramino-phényl-sulfamide.
- LE LORIER. — *Gazette des Hôp.*, n° 34, 1939.
- LEVADITI, VAISMAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 125, 604 C (1937).
- LÉVY-VALENSI, DE SÈZE (S.) et INBONA. — Pleurésie purulente à streptocoques guérie médicalement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 1^{er} juillet 1938, p. 1198-1200 (contient la bibliographie jusqu'à cette date).
- LEY (P.). — *Münch. med. Woch.*, 1936, n° 27, p. 1092.

- LONG, BLISS. — *J. Am. Med. Assoc.*, 108, 32 (1937).
- MARANN (C.). — *Kinderärztl. Prax.*, 1936, n° 10, p. 445.
- MARQUEZY (R. A.), CLÉMENT LAUNAY et Mlle MAGE. — Deux cas de guérison de méningites cérébro-spinales à méningocoques traitées exclusivement par le 1162 F. (*Bulletins et mémoires de la société médicale des Hôp.*, n° 27, 24 octobre 1938, p. 1459-1465 (bibl.).
- MARSHALL, CUTTING, EMERSON. — *Science*, 85, 202 C, 1937.
- MARTIN (René). — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le para-amino-phénylsulfamide. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien (Bibl. discussion) (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 juin 1938, n° 23, 4 juil. 38, p. 1175-1195).
- MARTIN (René) et DELAUNAY (A.). — La chimiothérapie des affections bactériennes par les nouveaux dérivés organiques du soufre (*Gaz. médicale de Nantes*, avril 38).
- MAYER (R. L.). — Activité de l'2-*p*-amino-phényl-sulf-amido-pyridine dans les infections colibacillaires et staphylococciques de la souris (*Soc. de Biol.*, 5 nov. 1938, in *C. R.*, t. CXXIX, n° 28, 1938, p. 480-483).
- NICAISE (Guy). — Thèse Paris, 1936.
- NITTI, BOVET, DEPIERRE. — *C. R. Soc. Biologie*, 118, 1277 (1935).
- NITTI (F.) et SIMON (A.). — État actuel de la chimiothérapie antistreptococcique (*Paris médical*, 5 juin 1937, p. 516-519).
- OSGOOD. — *Journal Am. Med. Assoc.*, 110, 349, 1938.
- PELLERAT (J.). — *Chimiothérapie sulfamidée ou sulfonée de la blennorragie primitive* (Thèse Paris, 1938).
- PERNICE (W.). — *Kinderärztl. Prax.* 1936, n° 7, p. 304.
- PHILIPP, BOISSERIE-LACROIX, DEPRECO. — Un cas de méningite à streptocoques d'origine auriculaire, guéri par les injections intra-rachidiennes d'aminophénylsulfamide (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 1, 1938, p. 10-13).
- ROSENTHAL. — *Publ. Health. Rep.*, 52, 48 C, 1937.
- SOUlié, MORET (M.). — Cyanose intense au cours d'un traitement par le di-*p*-acétylaminophényl-sulfone (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 11 mars 1938, p. 444-446).

- TIXIER (L. E.). — Le traitement des méningites aiguës par le sulfamide (*Archives de médecine des enfants*, X, oct. 1938, p. 609-632).
- TIXIER (L.). — *Archives de médecine des enfants*, octobre 1938. Le traitement des méningites par le sulfamide.
- VIALLATTE. — Sulfamides, résultats dans : érysipèle, méningites à méningocoques, pneumococcies, méningites à streptocoques, pleurésies purulentes à streptocoques (*Gazette Médicale de France*, 1^{er} juin 1939).
- WEILL-HALLÉ (B.), LATUMANN (L.) et COCHEME (R.). — Pleurésie purulente à streptocoque hémolytique. Guérison rapide par les sulfamides (*Soc. de pédiatrie*, 5 juil. 1938).
- WEILL-HALLÉ, COCHEME et LAUTMANN (M^{lle}). — Méningite purulente à méningocoques chez un nourrisson de 9 mois. Guérison après sérothérapie et chimiothérapie associées (*Bull. Soc. de pédiatrie*, n° 2, fév. 1938, p. 103-4 (discussion)).
- ZAGDOUN (M^{me}) et OMSCHEN (M^{lle}). — Méningite cérébro-spinale à méningocoque B chez un nourrisson de seize mois. Traitement par la seule chimiothérapie. Guérison (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris*, n° 30, 14 novembre 1938, p. 1571-1572).